

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

REC'D 29 DEC 2005
WIPO PCT

(法第 12 条、法施行規則第 56 条)
〔PCT 36 条及び PCT 規則 70〕

出願人又は代理人 の書類記号 GP04-1022PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP2004/017586	国際出願日 (日.月.年) 26.11.2004	優先日 (日.月.年) 26.11.2003	
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. A61K45/00, A61P1/00, 1/04, 29/00, 31/04, 43/00, C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/15, 33/50			
出願人 (氏名又は名称) 第一製薬株式会社			

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。
 3. この報告には次の附属物件も添付されている。
 - a. 附属書類は全部で 2 ページである。
 - 补正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70,16及び実施細則第607号参照）
 - 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - b. 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、電子形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。
(実施細則第802号参照)
 4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - 第I欄 国際予備審査報告の基礎
 - 第II欄 優先権
 - 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - 第IV欄 発明の単一性の欠如
 - 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - 第VI欄 ある種の引用文献
 - 第VII欄 国際出願の不備
 - 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 29. 06. 2005	国際予備審査報告を作成した日 08. 11. 2005
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小堀 麻子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 2938

第I欄 報告の基礎

1. 言語に関し、この予備審査報告は以下のものを基礎とした。

- 出願時の言語による国際出願
 出願時の言語から次の目的ための言語である _____ 語に翻訳された、この国際出願の翻訳文
 國際調査 (PCT規則12.3(a)及び23.1(b))
 國際公開 (PCT規則12.4(a))
 国際予備審査 (PCT規則55.2(a)又は55.3(a))

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。）

- 出願時の国際出願書類

- 明細書

第 1-24 ページ、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

- 請求の範囲

第 1-14 項、出願時に提出されたもの
 第 _____ 項*、PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
 第 15 項*、2005.06.29 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ 項*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

- 図面

第 1-4 ページ/図、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

- 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. 補正により、下記の書類が削除された。

明細書 第 _____ ページ
 請求の範囲 第 _____ 項
 図面 第 _____ ページ/図
 配列表（具体的に記載すること） _____
 配列表に関するテーブル（具体的に記載すること） _____

4. この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（PCT規則70.2(c)）

明細書 第 _____ ページ
 請求の範囲 第 _____ 項
 図面 第 _____ ページ/図
 配列表（具体的に記載すること） _____
 配列表に関するテーブル（具体的に記載すること） _____

* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

 国際出願全体 請求の範囲 1-4, 15

理由 :

この国際出願又は請求の範囲 1-4 は、国際予備審査をすることを要しない
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-4 は治療による人体の処置方法に関するものである。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の
記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な
裏付けを欠くため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-4, 15 について、国際調査報告が作成されていない。

入手可能な配列表が存在せず、有意義な見解を示すことができなかった。

出願人は所定の期間内に、

- 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす紙形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表入手することができなかった。
- 実施細則の附属書Cに定める基準を満たす電子形式の配列表を提出しなかったため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法で配列表入手することができなかった。
- PCT規則13の3.1(a)又は(b)及び13の3.2に基づく命令に応じた、要求された配列表の遅延提出手数料を支払わなかった。

入手可能な配列表に関連するテーブルが存在しないため、有意義な見解を示すことができなかった。すなわち、出願人が、所定の期間内に、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たす電子形式のテーブルを提出しなかつたため、国際予備審査機関は、認められた形式及び方法でテーブル入手することができなかった。

ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが電子形式のみで提出された場合において、当該テーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を満たしていない。

詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、
それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 5-14	有
	請求の範囲 _____	無
進歩性 (I S)	請求の範囲 5-14	有
	請求の範囲 _____	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲 5-14	有
	請求の範囲 _____	無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: YOO, Nam Jin *et al*, Nod1, a CARD protein, enhances pro-interleukin-1 β processing through the interaction with pro-caspase-1, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, Vol. 299, pp652-658

文献2: OGURA, Yasunori *et al*, Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, Vol. 276, pp4812-4818

文献3: LEE, Sug Hyng *et al*, COP a caspase recruitment domain-containing protein and inhibitor of caspase-1 activation processing, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, Vol. 276, pp34495-34500

新規性及び進歩性について

請求の範囲 5-14について

文献1には、NOD1がプロカスパーゼ1と結合することによりプロカスパーゼの多量化を促進し、炎症性のサイトカインであるプロIL-1 β のプロセシング及び分泌を促進することが記載されている（第652頁Abstract）。

文献2には、NOD2はNOD1とアミノ酸配列上及びCARDを有する点で構造上の類似性があり、またNF- κ Bを活性する等、機能においても共通することが記載されている（第4812頁Abstract）。

文献3には、プロカスパーゼの多量化を阻害することにより、カスパーゼ-1依存のIL-1 β 分泌を抑制するタンパク質が炎症の治療に利用できることが記載されている（第34495頁Abstract）。

一方、出願人は2005.06.29付けの答弁書において、

(1)文献2にはNOD2はカスパーゼ1と結合しないことが記載されていること

(補充欄に続く)

第VII欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 6, 8, 12 について

本願の請求の範囲 6 には、「NOD2 とプロカスパーゼ 1 の結合を阻害することを特徴とするプロカスパーゼ 1 の多量化阻害剤～(略)」と記載されているが、当該請求の範囲には単に「阻害することを特徴とする」と記載されているのみで、当該阻害剤がどのような物質を有効成分として含むものであるのかが何ら記載されていない。してみれば、本願の請求の範囲 6 及びそれを引用する請求の範囲の記載は不明確である。

また、請求の範囲 8, 12 及びそれらを引用する請求の範囲についても同様である。

請求の範囲 6-13 について

本願請求項 6-13 には、NOD2 とプロカスパーゼの結合を阻害することを特徴とするカスパーゼ 1 の多量化阻害剤及び当該阻害剤を含有する炎症性疾患の治療剤が記載されている。

しかしながら、本願明細書に記載されているのは NOD2 とプロカスパーゼ-1 が結合すること、NOD2 がプロカスパーゼ-1 の多量化を促進すること、及び NOD2 がカスパーゼ-1 依存的に IL-1 β の分泌を促進することのみであり、実際に両者の結合を阻害する化合物を同定したこと、及び当該化合物を投与することにより炎症性疾患を治療したことについては何ら具体的な開示がなされていない。

してみれば、本願の請求の範囲 6-13 に係る発明は、明細書による十分な裏付けを欠いている。

補充欄

いづれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

(2) 出願人が同日付けで提出した資料 1 には、NOD1 はカスパーゼ 1 以外にもカスパーゼ 4, 9 と結合することが記載されているが、文献 2 には NOD2 がそのいずれとも結合しないと記載されていること

(3) NOD2 と同様 CARD ドメインをもつ Ipaf はプロカスパーゼ 1 と結合はするが、プロカスパーゼ 1 を活性化できること

(4) 同じく CARD を有する ICEBERG や COP はカスパーゼ 1 の活性化及び IL-1 β の産生を阻害すること

等から、NOD2 が NOD1 とのアミノ酸配列上の相同性や CARD を有していたという記載からは、NOD2 がプロカスパーゼ 1 と結合することでその活性化をなしたか否かは不明であったことを主張している。

上記主張及び出願人が提出した資料 1-5 の記載を考慮すると、文献 1-3 には、アミノ酸上の相同性や CARD の存在があったとしても NOD2 が NOD1 と同様にプロカスパーゼ 1 と結合することは記載も示唆もされていないと認められる。

よって、本願の請求の範囲 5-14 に係る発明は、新規性及び進歩性を有する。

カスパーゼ1(caspase-1)の生成阻害剤。

- [7] 以下の群より選ばれる阻害剤;
 - (i) NOD2とプロカスパーゼ1(procaspase-1)の結合を阻害する化合物を少なくとも1つ含有するプロカスパーゼ1の多量体化阻害剤、
 - (ii) NOD2とプロカスパーゼ1(procaspase-1)の結合を阻害する化合物を少なくとも1つ含有するプロカスパーゼ1の活性化阻害剤、
 - および
 - (iii) NOD2とプロカスパーゼ1(procaspase-1)の結合を阻害する化合物を少なくとも1つ含有するカスパーゼ1(caspase-1)の生成阻害剤。
- [8] NOD2とプロカスパーゼ1(procaspase-1)の結合を阻害することを特徴とする炎症性疾患の防止剤および／または治療剤。
- [9] NOD2とプロカスパーゼ1(procaspase-1)の結合を阻害する化合物を少なくとも1つ含有する炎症性疾患の防止剤および／または治療剤。
- [10] 請求項6または7に記載の阻害剤を含有する炎症性疾患の防止剤および／または治療剤。
- [11] 炎症性疾患が、敗血症、炎症性腸疾患、クローン病またはリウマチである請求項8から10のいずれか1項に記載の防止剤および／または治療剤。
- [12] NOD2とプロカスパーゼ1(procaspase-1)の結合阻害によるプロカスパーゼ1の多量体化阻害を特徴とする、炎症性疾患の防止剤および／または治療剤。
- [13] 炎症性疾患が、敗血症、炎症性腸疾患、クローン病またはリウマチである請求項12に記載の防止剤および／または治療剤。
- [14] 請求項5に記載の同定方法に用いることを特徴とする試薬キットであって、NOD2、NOD2をコードするポリヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含有するベクターおよび該ベクターを含有する形質転換体のうちの少なくともいずれか1つと、プロカスパーゼ1(procaspase-1)、プロカスパーゼ1をコードするポリヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含有するベクターおよび該ベクターを含有する形質転換体のうちの少なくともいずれか1つとを含んでなる試薬キット。
- [15] (追加)

NOD2 と配列表の配列番号 4 に記載のアミノ酸配列で表される蛋白質のアミノ酸配列第 285 番目がアラニンに置換されているプロカスパーゼ 1 (procaspase-1) 変異体の結合を阻害する化合物の同定方法であって、NOD2 と該変異体の結合を可能にする条件下、NOD2 および／または該変異体を化合物と接触させ、NOD2 と該変異体の結合を検出することができるシグナルおよび／またはマーカーを使用する系を用いて、該シグナルおよび／またはマーカーの存在若しくは不存在および／または変化を検出することにより、NOD2 と該変異体の結合を阻害するか否かを決定する方法。